

機関番号：14301
 研究種目：基盤研究 (C)
 研究期間：2008～2010
 課題番号：20591569
 研究課題名 (和文) 食道癌におけるマイクロRNA発現とエピジェネティクスの統合解析
 研究課題名 (英文) Integrated analysis of microRNA expression and epigenetics in esophageal cancer
 研究代表者
 佐藤 史顕 (SATO FUMIKAI)
 京都大学・薬学研究科・准教授
 研究者番号：20467426

研究成果の概要 (和文)：

この研究では食道癌をエピゲノムとマイクロRNAの両面から解析した。食道癌細胞の網羅的DNAメチル化情報を得るとともに、マイクロRNA、miR106bクラスターがp21とBim、miR210がEGFRL1、miR141がYAP1、miR593*がPLK1の発現を制御することで食道癌の増殖、細胞周期、抗癌剤感受性に関与していることを明らかにした。これらの成果は食道癌の腫瘍生物学のより深い理解に重要な知見をもたらした。

研究成果の概要 (英文)：

In this project, an integrated analysis of epigenetic and microRNA expression in esophageal cancer cells was performed. We obtained genomewide information of DNA methylation, by high-throughput sequencer, and we showed that miR-106b cluster, miR-141, miR-210, miR-593* target p21/Bim, YAP1, EGFRL1, and PLK1, respectively, to regulate cell growth, cell cycle, chemo-resistance of esophageal cancer. This finding provided deep biological insights into esophageal cancer research field.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,700,000	510,000	2,210,000
2009年度	900,000	270,000	1,170,000
2010年度	1,000,000	300,000	1,300,000
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・消化器外科学

キーワード：食道癌、エピジェネティクス、マイクロRNA

1. 研究開始当初の背景

食道癌は全世界で、発生頻度で8番目、癌死亡者数で6番目に多い癌である。食道癌は悪性度が高く、近年の外科治療、放射線化学療法の進歩にも関わらず、高頻度に遠隔転移・再発を起こす傾向がある。その為、食道癌の予後は悪く、日本食道癌登録で食道癌切除後でも5年生存率は36.1%で、放射線化学療法の場合3年生存率で約30%である。であるから、食道癌患者の予後改善には、既存治

療法の改良、または、新しい治療法の開発が必要である。その為には、食道癌の病態のより深い理解と情報が不可欠である。

遺伝子のプロモーター領域のDNAメチル化 (以後、メチル化) は、その遺伝子の発現を抑制する。通常、遺伝子はメチル化されていないが、加齢やがん等の疾患で、一部の遺伝子がメチル化されていることが知られている。特に癌研究の領域では、p16をはじめとする、がん抑制遺伝子の発現がメチル化で抑制される事が、発癌と癌の悪性形質獲得に関わっていることが明らかにされてきて

いる。申請責任者は、これまで、食道癌を中心とした消化器癌におけるメチル化について研究してきた。我々は、メチル化した遺伝子の大量スクリーニングに、脱メチル化剤である5-aza-dC処理とmRNA発現マイクロアレイを組み合わせた方法を行ってきた。しかし、この方法は必ずしもすべてのメチル化した遺伝子を検出できるわけではなかった。そこで、申請責任者は米国Hopkins大在籍中に、Agilent社のHuman CpG island Chipを用いた、ゲノムワイドに遺伝子のメチル化を検出するmethylationアレイの方法を確立した。この方法を使って食道癌におけるゲノムワイドのメチル化のプロファイリングを始めている。

一方、1998年FireらがRNA干渉という現象を報告して以来、RNAは、単に遺伝子から蛋白質発現への情報伝達者としてだけでなく、遺伝子発現を調節する機能をもった分子として捉えられるようになり、生命科学の分野に新しい展開が起こっている。中でも、細胞に内在する小分子RNAである、マイクロRNA (microRNA) は、標的遺伝子の3'UTR領域に結合し、蛋白質翻訳阻害や遺伝子mRNAの分解といった機序で、遺伝子発現を調節しており、発生、分化、免疫、癌の領域等に関与していることが、近年の研究で明らかになってきた。癌におけるmicroRNA発現異常の原因としては、その染色体の遺伝子座の増幅・欠損、転座、microRNA生合成過程の異常、microRNA配列のmutation、や親遺伝子のメチル化等が報告されている。これまでの親遺伝子のメチル化によるmicroRNA発現の制御の論文は、個々のmicroRNAについての解析が殆どで、ゲノムワイドに網羅的に解析されている論文はまだない

一方、我々は、医薬工連携、産学連携の研究のもと、ナノテクノロジーを用い、遺伝子発現を網羅的に高感度に検出するマイクロアレイ技術を開発し、その臨床応用に取り組んできている。近年になり、microRNAの発現をも、包括的に検出するマイクロアレイを開発した。このように、microRNAマイクロアレイと上記のmethylationアレイの解析技術を組み合わせることで、癌におけるDNAメチル化によるmicroRNA発現制御のメカニズムの全体像の把握が可能になり、それが、食道癌の病態の理解に、深い洞察を与えることになる。この事が、この研究課題の目的である。

2. 研究の目的

課題1. 食道癌におけるDNAメチル化により制御されているmicroRNAの同定。

- (1)食道癌細胞株と正常食道上皮細胞における遺伝子メチル化プロファイリング
- (2)食道癌細胞株と正常食道上皮細胞におけるmicroRNA発現プロファイリング
- (3)DNAメチル化により発現制御されてい

るmicroRNAの同定。

(4)定量化methylation specific PCR(MSP)とmicroRNAの定量化RT-PCRによる、使用した培養細胞中における(1-3)の結果の検証。

(5)培養細胞を用いたスクリーニング結果の妥当性を検証するため、食道癌臨床切除標本における、同定されたCpG islandのメチル化率とmicroRNA発現陰性化率を調べる。

課題2. 同定されたmicroRNAの機能解析と標的遺伝子検索。

(1)課題1で同定されたmicroRNAが、食道癌悪性形質(細胞増殖能、細胞周期、アポトーシス耐性)に関係があるかを確認する。

(2)同定されたmicroRNAの食道癌悪性形質に関わるメカニズム解析の一環として、標的遺伝子を検索する。

3. 研究の方法

課題1. 食道癌におけるDNAメチル化により制御されているmicroRNAの同定。

(1)食道癌細胞株と正常食道上皮細胞における遺伝子メチル化プロファイリング
食道癌細胞株として、KYSE30, 70, 140, 150, 170, 190, 210, 410, 450, 510, 770, 850, HSA/s, SUm/cを、食道正常上皮細胞として、HEEpiC、NEK等を使用。ゲノムワイドDNAメチル化パターンを次世代高速シーケンサーを用いたMBD2-seq法を用いて解析した。

(2)食道癌細胞株と正常食道上皮細胞におけるmicroRNA発現プロファイリング

上記の細胞株のtotalRNAを用い、東レ(株)の3D-Gene microRNA oligo chipを使用し、microRNA発現プロファイルを蓄積した。
(3)DNAメチル化により発現制御されているmicroRNAの同定。UCSCのゲノムデータベースより、各CpG island、microRNA、mRNAのゲノム上の位置情報を収集する。microRNAはintergenicとintronicに分類される。intergenic microRNAの場合はmicroRNAの上流最も近いCpG islandと、intronic microRNAの場合はその親遺伝子のプロモーター領域のCpG islandを対応させる。食道癌細胞株でゲノムDNAのメチル化があり、microRNA発現が減弱しているもの、又は、ゲノムDNAの脱メチル化があり、microRNA発現が増強しているものを同定する。

(4) (1-3)の結果の検証。

使用した培養細胞のゲノムDNAとmicroRNAを用い、同定したmicroRNA候補について、Taqmanシステム(Applied Biosystem社)によりmicroRNA発現を確認し、対応するCpG islandのメチル化を定量的MSPにて確認し検証とする。また、同定したCpG islandがメチ

ル化している細胞株を脱メチル化剤の5-aza-dC処理することで、発現が回復するかを見る。

(5)食道癌臨床切除標本を用いた検証。
培養細胞は生体内の細胞の状況を完全に反映しているわけでないので、臨床食道癌症例の癌部、非癌部食道上皮の細胞のmicroRNAとゲノムDNAを抽出し、(4)と同様の検証を行う。

課題2. 同定されたmicroRNAの機能解析と標的遺伝子検索。

(1)課題1で同定されたmicroRNAの食道癌悪性形質への関与。

同定されたmicroRNAに対応する、合成オリゴRNAと相補配列合成オリゴRNAを作成。それらの合成オリゴRNAを複数の食道癌細胞株にリポフェクション法を用い導入し、in vitroで増殖抑制(WST-1アッセイ)、細胞周期停止(FACS解析)、アポトーシス誘導(AnnexinVアッセイ)などがあるかを検討し、効果のあるものを絞り込む。

(2)同定されたmicroRNAの標的遺伝子の検索。

まずTargetScan 5などのin-silico予測システムを用い、標的遺伝子の絞り込みをする。その中から、遺伝子機能データベースを用いて、そのmicroRNAの機能に合致する遺伝子をさらに絞り込む。その候補遺伝子の3'UTR領域をルシフェラーゼ発現ベクターのルシフェラーゼ遺伝子の下流にクローニングし、そのmicroRNAとこのベクターを用いたルシフェラーゼアッセイをすることで、標的遺伝子であるかを調べる。

4. 研究成果

(1)食道癌細胞株18株と正常食道上皮細胞株5株のマイクロRNA発現プロファイルをマイクロアレイ法で、また、DNAメチル化情報をメチル化DNA結合蛋白質であるMBD2を用いたMIRA法と高速シーケンサーによる網羅的DNAメチル化解析によって取得した。これらの情報バイオインフォマティクスを用いてエピジェネティクス制御を受けているマイクロRNAを探索した。それにより、一連の癌細胞でDNA高メチル化で発現低下している、又は、低メチル化により発現上昇しているマイクロRNAのリストを得た。

(2)食道癌関連miRの探索：食道腺癌に関連するmiRの解析を、食道正常上皮細胞、バレット上皮細胞、食道腺癌細胞株と、臨床生検標本を用い施行した。食道腺癌に於いてmiR25-93-106bクラスターの発現が亢進しており、その原因の一つとしてそのクラスターの染色体上のLocus (MCM7遺伝子領域)の増幅が関係していた。miR25-93-106bクラスターの抑制オリゴの導入は、食道癌細胞株(OE33)の増殖をin vitro, in vivoともに抑制した。また、miR93-106bは、p21,Bimを

標的としている事がルシフェラーゼアッセイを用いて明らかになった。

(3)エピジェネティクスで発現制御されているとされるmiR-141の機能解析を行った。miR-141のシスプラチン感受性株での発現は、耐性株に比較して発現減弱していた。また、miR-141はYAP1を標的にすることで、シスプラチンによるアポトーシス抑制に関わっていることが示された。

(4)食道扁平上皮癌の臨床組織標本由来RNAのプロファイル解析から、食道癌細胞において発現低下しているマイクロRNAとしてmiR-210を見出した。miR-210発現低下は、腫瘍の分化度と負の相関をしていた。miR-210は、食道がん細胞をG1期とG2/M期で細胞周期停止を誘導することで細胞増殖抑制効果を示した。また、miR-210がFGFRL1を標的にすることで細胞増殖抑制を誘導していることも、レポーターアッセイ等で示した。

(5)食道扁平上皮癌に於いて、PLK1は高度に発現亢進しており、そのPLK1をsiRNAで抑制すると細胞周期G2/M停止しアポトーシスを誘導して細胞増殖を抑制する。我々はそのPLK1発現の制御因子としてmiR-593*を同定した。食道扁平上皮癌におけるmiR-593*発現量とPLK1発現量は、食道癌臨床標本において逆相関しており、レポーターアッセイで標的にしていることが示された。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕 (計18件)

1. 佐藤史顕、戸井雅和
microRNA発現解析技術の最近の進歩
血管医学、2011年8月号、in press. (査読なし)
2. Sato F, Tsuchiya S, Meltzer SJ, Shimizu K. MicroRNA and Epigenetics. FEBS Journal, FEBS J. 2011 May;278(10):1598-609 (査読あり)
3. Imanaka Y, Tsuchiya S, Sato F, Shimada Y, Shimizu K, Tsujimoto G. MicroRNA-141 confers resistance to cisplatin-induced apoptosis by targeting YAP1 in human esophageal squamous cell carcinoma. J Hum Genet. 2011;56:270-6. (査読あり)
4. Tsuchiya S, Fujiwara T, Sato F, Shimada Y, Tanaka E, Sakai Y, Shimizu K, Tsujimoto G. MicroRNA-210 regulates cancer cell proliferation through targeting fibroblast growth factor receptor-like 1 (FGFRL1). J Biol Chem. 2011;286:420-8. (査読あり)
5. Ito T, Sato F, Kan T, Cheng Y, David S, Agarwal R, Paun BC, Jin Z, Oлару AV, Hamilton JP, Selaru FM, Yang J, Matsumura N, Shimizu K, Abraham JM, Shimada Y, Mori

- Y, Meltzer SJ. Polo-like kinase 1 regulates cell proliferation and is targeted by miR-593* in esophageal cancer. *Int J Cancer*. 2010. (*: equally contributed) (査読あり)
6. Ruike Y, Imanaka Y, **Sato F**, Shimizu K, Tsujimoto G. Genome-wide analysis of aberrant methylation in human breast cancer cells using methyl-DNA immunoprecipitation combined with high-throughput sequencing. *BMC Genomics*. 2010;11:137. (査読あり)
 7. **佐藤史顕**
TOPICS「がんにおけるマイクロRNAとエピジェネティクスの相互制御回路」
週刊「医学の歩み」、235巻8号、p884-5、2010 (査読なし)
 8. Jin Z, Cheng Y, Gu W, Zheng Y, **Sato F**, Mori Y, Oлару AV, Paun BC, Yang J, Kan T, Ito T, Hamilton JP, Selaru FM, Agarwal R, David S, Abraham JM, Wolfsen HC, Wallace MB, Shaheen NJ, Washington K, Wang J, Canto MI, Bhattacharyya A, Nelson MA, Wagner PD, Romero Y, Wang KK, Feng Z, Sampliner RE, Meltzer SJ. A multicenter, double-blinded validation study of methylation biomarkers for progression prediction in Barrett's esophagus. *Cancer Res*. 2009;69:4112-5. (査読あり)
 9. Kan T, **Sato F**, Ito T, Matsumura N, David S, Cheng Y, Agarwal R, Paun BC, Jin Z, Oлару AV, Selaru FM, Hamilton JP, Yang J, Abraham JM, Mori Y, Meltzer SJ. The miR-106b-25 polycistron, activated by genomic amplification, functions as an oncogene by suppressing p21 and Bim. *Gastroenterology*. 2009;136:1689-700. (査読あり)
 10. **Sato F**, **Tsuchiya S**, Terasawa K, Tsujimoto G. Intra-platform repeatability and inter-platform comparability of microRNA microarray technology. *PLoS One*. 2009;4:e5540. (査読あり)
 11. Terasawa K, Ichimura A, **Sato F**, Shimizu K, Tsujimoto G. Sustained activation of ERK1/2 by NGF induces microRNA-221 and 222 in PC12 cells. *FEBS J*. 2009;276:3269-76. (査読あり)
 12. **Tsuchiya S**, Oku M, Imanaka Y, Kunimoto R, Okuno Y, Terasawa K, **Sato F**, Tsujimoto G, Shimizu K. MicroRNA-338-3p and microRNA-451 contribute to the formation of basolateral polarity in epithelial cells. *Nucleic Acids Res*. 2009;37:3821-7. (査読あり)
 13. Ito T, Shimada Y, Kan T, David S, Cheng Y, Mori Y, Agarwal R, Paun B, Jin Z, Oлару A, Hamilton JP, Yang J, Abraham JM, Meltzer SJ, **Sato F**. Pituitary tumor-transforming 1 increases cell motility and promotes lymph node metastasis in esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer Res*. 2008;68:3214-24. (査読あり)
 14. Jin Z, Cheng Y, Oлару A, Kan T, Yang J, Paun B, Ito T, Hamilton JP, David S, Agarwal R, Selaru FM, **Sato F**, Abraham JM, Beer DG, Mori Y, Shimada Y, Meltzer SJ. Promoter hypermethylation of CDH13 is a common, early event in human esophageal adenocarcinogenesis and correlates with clinical risk factors. *Int J Cancer*. 2008;123:2331-6. (査読あり)
 15. Jin Z, Hamilton JP, Yang J, Mori Y, Oлару A, **Sato F**, Ito T, Kan T, Cheng Y, Paun B, David S, Beer DG, Agarwal R, Abraham JM, Meltzer SJ. Hypermethylation of the AKAP12 promoter is a biomarker of Barrett's-associated esophageal neoplastic progression. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008;17:111-7. (査読あり)
 16. Jin Z, Mori Y, Hamilton JP, Oлару A, **Sato F**, Yang J, Ito T, Kan T, Agarwal R, Meltzer SJ. Hypermethylation of the somatostatin promoter is a common, early event in human esophageal carcinogenesis. *Cancer*. 2008;112:43-9. (査読あり)
 17. **Sato F**, Jin Z, Schulmann K, Wang J, Greenwald BD, Ito T, Kan T, Hamilton JP, Yang J, Paun B, David S, Oлару A, Cheng Y, Mori Y, Abraham JM, Yfantis HG, Wu TT, Fredericksen MB, Wang KK, Canto M, Romero Y, Feng Z, Meltzer SJ. Three-tiered risk stratification model to predict progression in Barrett's esophagus using epigenetic and clinical features. *PLoS One*. 2008;3:e1890. (査読あり)
 18. **佐藤史顕**、清水一治、辻本豪三。特集・がん化学療法個別化の現状と展望、トランスクリプトーム解析に基づくがん化学療法の最適化とゲノム創薬。医薬ジャーナル、2008、Vol. 44、No. 12、104-108 (査読なし)
- 〔学会発表〕 (計21件)
1. 3/29/2011, 日本薬学会 (静岡、東西日本大震災のため誌上開催)
乳癌におけるmiR-200b/a/429 clusterのEpigenetics発現調節と上皮間葉形質転換への関与
伊藤考晃、**佐藤史顕**、清水一治、辻本豪三
 2. 3/29/2011, 日本薬学会 (静岡、東西日本大震災のため誌上開催)
Trastuzumabによる細胞増殖抑制に関与するmicroRNAの同定及び機能解析
市川雄大、**佐藤史顕**、寺澤和哉、清水一治、辻本豪三
 3. 12/9-10/2010 日本分子生物学会、日本生化学会合同大会 (神戸)
3P-0748,4T12-8, miR-210 regulates cancer cell proliferation through targeting FGFR1.
Tsuchiya S, Fujiwara T, **Sato F**, Tsujimoto G, Shimizu K.

4. 12/10/2010日本分子生物学会、日本生化学会合同大会（神戸）
4P-1187, Bioinformatic identification of tissue specific microRNA targets by mRNA expression profile.
Fujiwara T, **Tsuchiya S**, **Sato F**, Shimada Y, Tsujimoto G, Shimizu K.
5. 3/6/2010
日本循環器病学会第74回総会（京都）
Topic 12 「microRNAと循環器疾患」
Overview and Latest Technologies of microRNAs
Fumiaki Sato
6. 2009/12 日本分子生物学会（横浜）
miR-X Contributes to Cisplatin Resistance of Esophageal Cancer cells.
今中由花子、**土屋創健**、**佐藤史顕**、嶋田裕、清水一治、辻本豪三
7. 11/28/2009
日本薬物動態学会第24回年会（京都）
Symposium 4, " Key-technology in ADMETox
Next-generation High-throughput Sequencer and DNA Microarray as ADME Research Tools
Fumiaki Sato, Kazuharu Shimizu
8. 9/25/2009
日本人類遺伝学会第54回大会（品川）
Education Program 2、「ゲノム薬理学と個別化医療」
EP2-2 「発現プロファイルによるがんの個別化医療」
佐藤史顕、清水一治、辻本豪三
9. 2009/09/23 日本人類遺伝学会第54回大会（品川）、
#PA032、microRNA-210の発現低下による細胞周期停止機能の破綻を介した食道扁平上皮癌細胞の細胞増殖抑制メカニズムの解明
土屋創健、**佐藤史顕**、藤原大、嶋田裕、辻本豪三、清水一治
10. 2009/09/23 日本人類遺伝学会第54回大会（品川）、
#PA118、乳癌におけるエピジェネティクス調節されるマイクロRNAのゲノムワイド探索
佐藤史顕、類家慶直、伊藤考晃、辻本豪三、清水一治
11. 9/5/2009第41回日本臨床分子形態学会総会（神戸）
シンポジウム11 「がんの診断と治療：分子生物学の貢献」
演題S11-4 「癌におけるマイクロRNA発現のエピジェネティック制御」
佐藤史顕
12. 5/23/2009 日本エピジェネティクス研究会（東京）
#P-83 乳がんにおけるエピジェネティクス調節を受けるマイクロRNAの探索
佐藤史顕、類家慶直、辻本豪三、清水一治
13. 2009年4月
アメリカ癌学会第100大会、Denver
Sato F, **Tsuchiya S**, Terasawa K, Tsujimoto G, Shimizu K.
Repeatability and comparability of microRNA microarray.
14. 12/10/2008 日本分子生物学会（神戸）
#2P-0793 MicroRNA-338 and microRNA-451 regulate localization of beta1 integrin into basolateral membrane
Tsuchiya S, Oku M, Imanaka Y, Okuno Y, Terasawa K, **Sato F**, Shimizu K, Tsujimoto G.
15. 12/12/2008 日本分子生物学会（神戸）、
Late-Breaking Abstract,
#4P-1510 Reproducibility and Quantitivity of microRNA microarray
Fumiaki Sato, **Soken Tsuchiya**, Kazuya Terasawa, Gozoh Tsujimoto, Kazuharu Shimizu
16. 9/30/2008
日本人類遺伝学会第53回大会（横浜）
シンポジウムX 「いよいよ本格稼働のファーマコゲノミクス」
「食道癌に対するテーラーメイド医療に向けてのバイオマーカーの探索」
佐藤史顕、**土屋創健**、辻本豪三、清水一治、嶋田裕
17. 5/17-22/2008 DDW 2008 at San Diego.
#M1600 Upregulation of the Mir-25-93-106b Cluster in Barrett's-Associated Neoplastic Progression. Gastroenterology, 134(4) A379-80.
Kwisa Kang, **Fumiaki Sato**, Tetsuo Ito, Stefan David, Yulan Cheng, Yuriko Mori, Rachana Agarwal, Bogdan C. Paun, Zhe Jin, Alexandru Olaru, Florin Selaru, James P. Hamilton, Jian Yang, John M. Abraham, Stephen J. Meltzer.
18. 5/17-22/2008 DDW 2008 at San Diego.
#M2005 Down-Regulation of PTTG1 By siRNA Suppresses Tumorigenesis and Lymph Node Metastasis of Esophageal Squamous Cell Carcinoma In Vivo. Gastroenterology, 134(4) A-449.
Tetsuo Ito, **Fumiaki Sato**, Kwisa Kang, Stefan David, Yulan Cheng, Yuriko Mori, Rachana Agarwal, Bogdan C. Paun, Zhe Jin, Alexandru Olaru, James P. Hamilton, Florin M. Selaru, Jian Yang, Yutaka Shimada, John M. Abraham, Stephen J. Meltzer.
19. 4/16/2008 AACR 2008 at San Diego.
#5012 The mir-106b cluster in Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma.
Kan T, **Sato F**, Ito T, Jin Z, Olaru AV, Paun BC, David S, Selaru FM, Hamilton JP, Cheng Y, Yang J, Mori Y, Abraham JM, Meltzer SJ.
- 20.

21. 4/15/2008 AACR 2008 at San Diego.
#3456 Down-regulation of Polo-like Kinase 1
by siRNA drastically suppresses proliferation
of esophageal cancer cells.

Ito T, **Sato E**, Kan T, David S, Cheng Y, Mori
Y, Agarwal R, Paun B, Jin Z, Olaru AV,
Hamilton JP, Selaru FM, Yang J, Shimada Y,
Abraham JM, Meltzer SJ.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

佐藤 史顕 (SATO FUMIKAI)
京都大学・薬学研究科・准教授
研究者番号：20467426

(2) 研究分担者

土屋 創健 (TSUCHIYA SOKEN)
京都大学・薬学研究科・助教
研究者番号：80423002
(H20年度分担者)

(3) 連携研究者

嶋田 裕 (SHIMADA YUTAKA)
富山大学・医学部・准教授
研究者番号：30216072